



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa  
Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina  
Ano Lectivo 2015/2016



# Bicuspidia Aórtica

Clínica Universitária de Cirurgia Cardiorácica  
Hospital de Santa Maria, CHLN  
Director: Prof. Ângelo Nobre

Realizado por: Carolina Nunes Capucho Luzia Pereira, nº 12678

Orientador: Dr. Mário Mendes

## Resumo

A válvula aórtica bicúspide é a malformação cardíaca congénita mais prevalente, envolvendo não só a válvula mas também a própria artéria na sua porção ascendente e concavidade do arco. Pelas complicações potencialmente fatais a que predispõe, e que ocorrem numa idade mais jovem do que seria esperado, os doentes devem ser vigiados ao longo da sua vida desde que é feito o diagnóstico.

Vários estudos têm procurado esclarecer a sua fisiopatologia, propondo-se mecanismos genéticos, embriológicos e hemodinâmicos, sendo a doença provavelmente multifactorial.

As *guidelines* actuais recomendam a substituição profilática da raiz aórtica e/ou porção ascendente da artéria se o diâmetro desta exceder os 5,5 cm, ou segundo outros critérios se existirem factores de risco ou rápida dilatação da aorta. Contudo, estudos mais recentes sugerem que o risco de dissecção aórtica após substituição da válvula é menor que o julgado, sugerindo então que se tome uma decisão caso a caso.

Com este trabalho pretendo rever o tratamento cirúrgico para esta patologia tendo em conta a substituição da válvula aórtica e a cirurgia profilática da aorta dilatada.

## Summary

Bicuspid aortic valve is the most common congenital cardiac malformation, involving not only the valve itself but also the ascending aorta and its arch. Because it has a high rate of potentially fatal complications occurring at a younger age than expected, patients need life-long follow-up from the moment of diagnosis.

Several studies have been trying to determine the pathophysiology of the disease, discussing genetic, embryological and hemodynamic mechanisms. Bicuspid aortic valve is more likely a multifactorial disease.

Current *guidelines* recommend prophylactic replacement of the aortic root and/or ascending aorta if its diameter exceeds 5,5cm, or according to other criteria if risk factors are present or there is high rate of aortic dilatation. However, recent studies have found that the risk for aortic dissection after valve replacement is lower than expected, suggesting making clinical decisions case by case.

With this work, I intend to review the surgical treatment for bicuspid aortic valve considering both valve replacement and aortic surgery for the dilated aorta.

## Introdução

A bicuspidia aórtica é a malformação cardíaca congénita mais frequente, afectando 1-2% da população geral, principalmente indivíduos do sexo masculino numa proporção que varia entre 2:1 até 4:1 (1). A prevalência desta condição na população geral aceite actualmente resulta de grandes estudos populacionais feitos até à data. O de maior relevo foi publicado em 1984 e baseou-se em autópsias – através do estudo de 21.417 casos, concluiu que a bicuspidia aórtica existia em 1,37% da população analisada (2). Em 2005 utilizou-se a ecocardiografia para concluir uma prevalência de 0,8% numa população de 20.946 indivíduos(3). Este último subestima provavelmente a prevalência, já que utilizou dados médicos de uma base militar em que apenas indivíduos do sexo masculino com história clínica, exame objectivo e electrocardiograma anormais eram submetidos a avaliação ecocardiográfica.

A bicuspidia aórtica adquirida deriva de processos inflamatórios e degenerativos, como a febre reumática e calcificação.

Apesar da maioria das válvulas aórticas bicúspides congénitas ocorrerem esporadicamente, existem formas familiares, sugerindo uma etiologia genética – cerca de 9% de prevalência entre familiares de 1º grau de doentes com bicuspidia e até 24% se mais de uma pessoa for afectada (4). Por outro lado, a bicuspidia pode associar-se a outras malformações congénitas – canal arterial patente, defeitos do septo ventricular, coartação da aorta – ou mesmo fazer parte de um síndrome – como o Síndrome de Turner (1).

A maior parte dos doentes desenvolverá estenose aórtica, ou, menos frequentemente, insuficiência – apenas 20% terá válvulas competentes durante toda a vida (5, 6).

A bicuspidia aórtica, por mecanismos ainda não inteiramente compreendidos, condiciona doença da artéria aorta, especialmente na sua porção ascendente e concavidade do arco. Têm sido discutidas alterações genéticas, embriológicas e hemodinâmicas que o justifiquem, tratando-se mais provavelmente de uma conjugação multifactorial destes (1).

Sendo considerada benigna no início da história natural, a bicuspidia propicia o desenvolvimento de complicações potencialmente fatais, como endocardite infecciosa, aneurisma da aorta ascendente e mesmo dissecção, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade em fases mais avançadas da vida (7). 35% dos doentes vão sofrer destas complicações, tornando a bicuspidia aórtica a malformação cardíaca

congénita com maior impacto na saúde e qualidade de vida do doente – *diseaseburden* (6, 8). De um modo geral, as complicações cardiovasculares ocorrem cerca de uma década antes do esperado para uma pessoa com válvula tricúspide.

Apesar da sua importância clínica, o conhecimento acerca desta doença ainda é insuficiente no que toca aos seus mecanismos fisiopatológicos e história natural, faltando consenso quanto ao tratamento médico-cirúrgico adequado.

Com este trabalho pretendo rever a abordagem à válvula aórtica bicúspide, no que diz respeito à reparação da válvula incompetente e ainda a substituição da artéria aorta dilatada.

## **Métodos**

A investigação inicial foi realizada através da plataforma *online* Pubmed para identificar artigos que abordassem a bicuspidia aórtica, utilizando-se as palavras-chave “bicuspid aortic valve” e “bicuspid aortic valve surgery”. Os artigos foram selecionados com base na sua actualidade e potencial relevância. Excluíram-se os artigos escritos em línguas que não o português e inglês, *case-reports*, revisões e opiniões de especialistas, assim como os que não estavam acessíveis pela rede de VPN na Universidade de Lisboa.

Além da pesquisa bibliográfica, foram utilizados manuais de Cirurgia Cardiotorácica e de Medicina Interna.

## **História da Arte**

Pensa-se que a primeira referência feita à bicuspidia aórtica terá sido feita no século XV por Leonardo da Vinci, que a desenhou no âmbito do seu estudo da geometria das válvulas humanas (5).

Já em 1844, Dr. John Paget considerou que a bicuspidia tornava a válvula susceptível a doença. Mais tarde, em 1865, Peacock associou-a à estenose e insuficiência valvulares, enquanto que William Osler, em 1886, se apercebeu da sua considerável prevalência e identificou a relação com endocardite infecciosa, publicando estas conclusões na revista *Transactions of the Association of American Physicians* com o artigo “The bicuspid condition of the aortic valves”.

Desde então que a doença tem sido alvo de muita investigação científica pelas importantes implicações clínicas e complexidade de fisiopatologia que se descobriram. O século XX foi de facto rico em publicações nesta área.

Em 1928, M. Abbot publicou na revista *American Heart Journal*, defendendo a associação entre a bicuspidia aórtica e a dissecação da aorta ascendente. Muitos autores desenvolveram esta tese, seguindo-se várias publicações acerca da relação entre a anomalia valvular, os aneurismas e dissecação desta porção da artéria aorta.

Em 1974 a revista *Circulation* publicou um estudo conduzido por N. Nanda, que fez a primeira referência ao uso da ecocardiografia no diagnóstico e estudo da válvula aórtica bicúspide, já que até então a investigação se baseava na observação *post-mortem* dos doentes. Graças ao grande desenvolvimento das tecnologias imagiológicas, a ecografia, a tomografia axial computadorizada e a ressonância magnética são hoje muito utilizadas.

Em 1978, R. Emanuel e colaboradores publicaram “Congenitally bicuspid aortic valves. Clinicogenetic study of 41 families” na revista *British Heart Journal*, um grande estudo que observou famílias com alta incidência de bicuspidia, estabelecendo a origem genética como uma causa da anomalia e abrindo as portas para a investigação nesta área.

Ao longo do século foram também publicados estudos que associavam a bicuspidia aórtica a outras anomalias cardiovasculares, tais como a coartação aórtica, anomalias congénitas das coronárias e mesmo dos vasos da cabeça e pescoço. Quanto a estes últimos, W. Schievink tem defendido a tese de que a relação se deve a uma origem embrionária comum da válvula e destes vasos – as células da crista neural – tendo publicado vários estudos desde 1995 até à actualidade.

Em 2010, foram elaboradas as primeiras *guidelines* americanas para abordagem e diagnóstico de Doença Aórtica Torácica.

Dada a significativa importância clínica da doença, tanto pela sua elevada prevalência como pelas suas potencialmente graves complicações, a continuação da investigação é fundamental – o conhecimento que temos hoje é ainda insuficiente, gerando falta de consenso quanto à melhor abordagem a ter para com o doente.

## Genética

Tal como a expressão clínica da bicuspidia aórtica é bastante variada, também o é a sua expressão genética. De facto, é uma condição que pode ocorrer segundo uma hereditariedade familiar ou como um caso esporádico (9). Em causa podem estar factores genéticos, epigenéticos e ambientais que condicionam tanto a penetrância como a expressão fenotípica.

Apesar desta condição ser determinada geneticamente, o grau de progressão para doença clinicamente evidente, idade de estabelecimento de complicações e mesmo o desenvolvimento de aortopatia, são influenciados também pelo fundo genético individual e factores de risco cardiovasculares gerais – hipertensão, dislipidémia, obesidade e tabaco. Todos estes factores vão ter importância no estabelecimento de calcificação valvular com posterior estenose ou regurgitação, sendo fundamentais não só no que toca à indicação cirúrgica de substituição da válvula como o próprio risco cirúrgico (10).

A válvula aórtica bicúspide pode ser um componente sindrómico genético, tendo a sua maior penetrância no Síndrome de Turner – mulheres com ausência total ou parcial de um cromossoma X – ocorrendo em 30% destes doentes (11).

A bicuspidia é, na maioria dos casos, um achado isolado, mas 20-50% dos doentes têm outra malformação cardíaca concomitante (12). Pode ocorrer em conjunto com outras malformações cardíacas congénitas que envolvem o tracto de saída de fluxo do ventrículo esquerdo, nomeadamente síndrome de coração esquerdo hipoplásico, defeitos no septo interventricular e coartação da aorta. Sugere-se assim uma possível origem comum que ainda se desconhece – uma teoria propõe mesmo que anomalias neste tracto condicionem alterações no fluxo sanguíneo e *stress* de cisalhamento, que por sua vez impeça o correcto desenvolvimento da válvula aórtica.

Observa-se ainda uma complexa hereditariedade familiar sem características sindrómicas, pois nenhuma alteração genética isolada parece ser etiológicamente responsável pela bicuspidia. O padrão de hereditariedade é autossómico dominante com uma baixa mas variável penetrância – uma pessoa afectada tem 50% probabilidade de transmitir a doença à sua descendência (13).

Já vários genes foram implicados na etiologia da válvula aórtica bicúspide – são mais de 20 os identificados em estudos com modelos humanos e animais – mas os mais

importantes são o TGFBR1/2, GATA5, NOTCH1, ACTA2 e KCNJ2 (1). Investigação em *clusters* familiares veio revelar que os genes mutados estão frequentemente relacionados com o fenótipo. São exemplos: as mutações no ACTA2 que causam um síndrome caracterizado por bicuspidia aórtica, aneurismas da aorta torácica, doença coronária precoce e doença cerebrovascular (14); as mutações no NOTCH1 que aumentam o risco de calcificação da válvula aórtica bicúspide estenótica mas raramente se associam a doença da aorta ou outras manifestações extracardíacas (10). Assim se compreende que o conhecimento acerca da mutação presente numa dada família pode trazer grandes vantagens clínicas, permitindo um rastreio de possíveis anomalias adicionais, e sendo um auxiliar na decisão do tratamento, influenciando portanto o prognóstico. As *guidelines* actuais indicam que se deve fazer rastreio imagiológico a parentes em primeiro grau de doentes com bicuspidia e aneurisma da aorta torácica de forma a detectar precocemente complicações valvulares e extravalvulares.

Quanto à associação da bicuspidia aórtica com o aneurisma da aorta torácica, pensa-se que seja uma condição poligénica (1). Na grande maioria dos doentes estudados, o risco aneurismático depende de um conjunto de variações genéticas e factores ambientais. A etiologia da bicuspidia não se restringe apenas a mutações, incluindo também polimorfismos e formas de *splicing* alternativo, conferindo ao indivíduo uma determinada susceptibilidade de desenvolvimento da doença. Simultaneamente, existem contribuições hemodinâmicas – de forma sintética, o fluxo anormal através de uma válvula morfológicamente alterada condiciona um fluxo excêntrico com aumento da força de cisalhamento sobre a parede aórtica, que já é constitucionalmente anormal (*vide* Patologia Aórtica), com consequente ectasia da artéria. Este processo actua como um desencadeante e factor de progressão ao longo da vida. Assim se compreende a grande heterogeneidade fenotípica da associação da bicuspidia aórtica ao aneurisma da aorta ascendente, que se deve à associação da predisposição genética de um indivíduo com a hemodinâmica derivada da sua anatomia (8).

### **Desenvolvimento Embriológico**

A bicuspidia valvular aórtica resulta da formação anormal dos folhetos durante a valvulogénese. Contudo, a doença não deriva apenas da fusão de duas cúspides



normais, mas sim de uma falha complexa do desenvolvimento, que ainda não é inteiramente compreendida.

O principal mecanismo proposto baseia-se numa anomalia na migração de células da crista neural responsável pela formação de células de músculo liso endotelial, que por sua vez estão na base do desenvolvimento da aorta, artérias coronárias e válvulas semilunares. Este padrão de migração é responsável pelo facto da aortopatia relacionada com a bicuspidia se estender à concavidade do arco. A aorta destes doentes mostra mesmo um aumento da apoptose de células derivadas da crista neural (15). Têm-se associado à bicuspidia aneurismas de outras localizações derivadas da crista neural como intracranianos e cervicocefálicos (16).

Estudos em ratinhos demonstrou que a causa pode ser um erro na via de sinalização NOTCH (15).

Por outro lado, alteração na expressão do FGF<sup>1</sup> 8 ectodérmico, levou a anomalias dos grandes vasos, coronárias e bicuspidia aórtica. Outro mecanismo possível é a ausência de eNOS<sup>2</sup>, enzima importante para a formação valvular e vascular (15, 17).

Estudos têm mostrado que diferentes morfologias valvulares podem mesmo ter diferentes etiologias – provavelmente, bicuspidias direita-esquerda têm origem na incorrecta migração das células da crista neural, enquanto que bicuspidias direita-não-coronária poderão ser um defeito na transformação celular dependente do óxido nítrico (1, 13, 16).

### **Morfologia da Válvula Aórtica Bicúspide**

A maioria dos doentes com bicuspidia tem três seios de valsalva e duas cúspides de diferentes tamanhos. O folheto maior é mais pequeno que a soma de dois folhetos normais, contendo uma rafe que é provavelmente o resultado de uma comissura incompleta (17).

A classificação de Sievers(18) distingue três tipos de bicuspidias valvulares segundo o número de rafe que separa os folhetos. Desta forma, tem-se o tipo 0, em que existem apenas dois folhetos, sem fusão de rafe – é a verdadeira bicuspidia, muito rara (13); o tipo 1, mais frequente, fundindo-se uma rafe entre dois folhetos; e o tipo 2, em que se

---

<sup>1</sup>Factor de crescimento do fibroblasto

<sup>2</sup>Sintetase de óxido nítrico endotelial

fundiram duas rafes. Mais tarde, Russo e seus colaboradores(19) subclassificaram o tipo 1 de Sievers em tipo A (fusão dos folhetos coronários direito e esquerdo, o mais frequente, ocorrendo em mais de 70% dos doentes), tipo B (fusão dos folhetos coronário direito e não coronário, presente em 10-20%) ou tipo C (fusão dos folhetos coronário esquerdo e não coronário, menos frequente, ocorrendo em 5-10%) (13).

Tem-se proposto que a morfologia valvular pode condicionar o prognóstico da patologia (*vidé* Patologia Aórtica). Segundo estudos baseados em dados intraoperatórios (5), a bicuspidia mais frequente resulta da fusão de rafe entre os folhetos coronários esquerdo e direito (não a bicuspidiacongénita verdadeira), apesar de ser o tipo que menos frequentemente se associa a distensão aórtica. O grau de insuficiência parece ainda relacionar-se com o diâmetro da raiz aórtica, enquanto o grau de estenose se associará ao diâmetro da porção tubular (20, 21).

O estudo da morfologia valvular tem sido feito preferencialmente através da ecocardiografia transtorácica e transesofágica. Porém, a imagem obtida é muitas vezes insuficiente para classificar com certeza o tipo de bicuspidia, além de não permitir visualizar toda a aorta ascendente, pelo que o diagnóstico é frequentemente intraoperatório. Torna-se difícil estabelecer um prognóstico segundo a morfologia assim que é feito o primeiro diagnóstico. Neste sentido, tem crescido o papel dos imagiologistas no estudo desta patologia, esperando-se que técnicas como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética possam ajudar a fazer o diagnóstico diferencial (*vidé* Diagnóstico), a esclarecer a morfologia da válvula antes da cirurgia e mesmo revelar padrões que permitam um prognóstico mais adequado a cada doente (22). Dada o rápido desenvolvimento tecnológico a que temos assistido, pode mesmo ser esperada uma melhoria do detalhe da imagem obtida e mesmo novas técnicas ou funções de diagnóstico.

## **Aortopatia**

Por definição, ocorre dilatação aórtica quando esta tem um diâmetro superior a 40 mm independentemente da área de superfície corporal (13).

A doença da artéria aorta associada a bicuspidia valvular é muito heterogênea fenotipicamente – nem todos os doentes desenvolvem ectasia da artéria e quando esta ocorre, a expressão clínica é muito variada. Pode assim manifestar-se como uma

dilatação assimétrica da sua porção ascendente, com graus variáveis de envolvimento do arco, incluir ou não ectasia sinotubular ou anuloectasia, logo influenciando de diferentes formas o risco de eventual dissecação aórtica (8).

A aortopatia demonstrou ser independente da doença valvular, existindo dilatação ainda que a válvula esteja competente (13), e mesmo aumento do diâmetro da aorta apesar da reparação ou substituição da válvula bicúspide – suportando a tese de que a aorta tem doença intrínseca que a torna mais fraca e susceptível a dilatação. Mesmo o grau de estenose aórtica não é proporcional à turbulência sanguínea nem ao *stress* de parede a que a artéria fica sujeita (1, 8). Assim, os doentes com bicuspidia têm um risco aumentado de dissecação aórtica mesmo com uma válvula aórtica normofuncionante (6, 23). Devido ao envolvimento proximal da artéria, a dissecação classifica-se como o tipo A de Stanford.

A taxa média de dilatação da aorta é de 0,5 mm/ano, atingindo principalmente a aorta tubular – contrariamente ao Síndrome de Marfan, que quase sempre afecta a raiz da aorta. Um aneurisma da aorta ascendente proximal num paciente com bicuspidia valvular cresce a um ritmo médio de 1,9 mm/ano, superando a taxa de 1,3 mm/ano verificada num doente com válvula aórtica tricúspide (13, 24). Contudo, o ritmo de dilatação e a probabilidade de dissecação são influenciados por outros factores individuais como a idade e sexo do doente, o próprio diâmetro da aorta, localização do aneurisma e morfologia e função da válvula aórtica.

Existem assim anomalias intrínsecas da parede da aorta em pacientes com bicuspidia valvular – degeneração cística da média acelerada, disrupção da matriz extracelular, alteração da qualidade do colagénio, fragmentação da elastina, apoptose de células do músculo liso vascular, diminuição da fibrilina-1, deficiência da eNOS e aumento da expressão de metaloproteinases com diminuição dos seus inibidores (8, 25). Curiosamente, estes achados estão presentes independentemente do diâmetro da aorta, incluindo artérias não dilatadas de doentes com bicuspidia aórtica (8). São ainda características semelhantes às encontradas nas aortas de doentes com Síndrome de Marfan, em que existe elevada taxa de dissecação aórtica e mutação no gene da fibrilina-1. A deficiência em fibrilina-1 também se verifica na parede das artérias pulmonares de doentes com bicuspidia aórtica, podendo traduzir-se em dilatação destes vasos apesar da válvula pulmonar ser saudável (26).

Existe assim um defeito na renovação da matriz extracelular da parede que se manifesta numa perda de elasticidade e, consequentemente, numa maior vulnerabilidade a processos de dilatação e eventual ruptura. O processo pelo qual ocorre a alteração da expressão das várias proteínas ainda é desconhecido, estudando-se possíveis causas genéticas e epigenéticas.

Entre pacientes com bicuspidia, verificou-se que a perda de fibras elásticas na parede aórtica ocorre preferencialmente naqueles que desenvolvem insuficiência valvular aórtica – pacientes que desenvolvem estenose valvular e dilatação aneurismática da aorta ascendente precisam de reparação da artéria com menos frequência (27).

Além do facto de a parede de uma aorta dilatada num doente com bicuspidia ser histologicamente diferente daquela de uma aorta normal, as diferentes morfologias da válvula aórtica bicúspide mostraram ter assinaturas específicas de metaloproteinases (MMPs) e seus inibidores (TIMPs). De uma forma geral, o índice proteolítico está aumentado na bicuspidia essencialmente graças ao aumento da actividade (e não quantidade) das metaloproteinases por diminuição da produção dos seus inibidores. São mais abundantes as MMP2 e MMP9, que têm capacidade para degradar colagénio e elastina, e cuja expressão e actividade pode ser modulada por factores hemodinâmicos (28).

Relativamente à parede de aneurismas aórticos num doente com válvula tricúspide, aqueles relacionados com bicuspidia demonstraram ter uma mesma quantidade de colagénio, mas de menor qualidade e sujeitos a menor *turnover*. Seria de esperar um aumento do *turnover* com espessamento da parede como forma de compensar a degradação da matriz, o que não ocorre no doente com bicuspidia. Esta anomalia deve-se a um defeito geral na estabilidade do colagénio, que se apresenta numa forma imatura e desestruturada (29). É, deste modo, outro factor histopatológico que favorece a fragilidade da artéria e sua susceptibilidade a eventos de mau prognóstico.

As diferentes morfologias valvulares traduzem-se em fluxos sanguíneos anormais durante a sístole, quando comparados com o fluxo ejectado através de uma válvula tricúspide. Existem portanto jactos excêntricos que se pensa provocarem dilatação da raiz aórtica, devido a um aumento do *stress* a que a parede arterial está sujeita. Pensa-se que mesmo uma válvula funcionalmente normal seja morfológicamente estenótica

pela limitação de mobilidade dos folhetos, condicionando um fluxo turbulento transvalvular não axial e promovendo dilatação assimétrica da aorta (8).

Tem sido mesmo proposto que os diferentes padrões de fusão das cúspides influenciem o fluxo transvalvular e, conseqüentemente, o padrão de distensão da aorta.

A fusão dos folhetos coronários direito e esquerdo origina um fluxo que se dirige anteriormente à convexidade da aorta ascendente (15). Por outro lado, tem uma assinatura de metaloproteinases de matriz específica, com maiores índices proteolíticos relativamente aos outros padrões morfológicos – traduzindo maior fragilidade da artéria (28, 29). A bicuspidia por fusão destes folhetos é, pois, o fenótipo mais agressivo e com potencialmente pior prognóstico, podendo sugerir-se uma abordagem mais agressiva com cirurgia de substituição da artéria mais precoce. Esta é ainda a única morfologia valvular que se associa a coartação da aorta, verificando-se que 50-75% de todos os doentes com esta condição têm bicuspidia associada (13, 23). Os doentes com bicuspidia valvular aórtica e coartação têm um risco bastante superior de sofrer dissecação da aorta que a restante população com bicuspidia (13, 24).

Da mesma forma se tem que a fusão dos folhetos coronário direito e não coronário condiciona um fluxo transvalvular com direcção esquerda e posterior, afectando principalmente a porção tubular arco (15), justificando a frequente dilatação da aorta ascendente isolada sem ectasia da raiz. Com uma expressão de metaloproteinases mais benigna, terá melhor prognóstico (8).

A apoiar estes resultados estão outros estudos que mostram que o *stress* de cisalhamento é capaz de modular a expressão génica que determina a produção de metaloproteinases, a remodelação da matriz e a apoptose de células do músculo liso vascular, favorecendo o processo aterosclerótico (30).

## **Clínica e Diagnóstico**

Frequentemente a bicuspidia é um achado imagiológico ocasional já que os doentes costumam ser assintomáticos, pelo que o diagnóstico pode ser feito em qualquer idade.

A clínica desta doença deriva da estenose ou regurgitação valvular que condiciona, logo os sintomas e sinais mais frequentes são os típicos destas patologias – dor

precordial, dispneia, síncope, cansaço ou sopros cardíacos à auscultação. Muitas vezes pode ser ainda auscultado um clique de ejeção protosistólico, mais frequente em doentes adolescentes e jovens adultos, uma vez que o som tende a desaparecer à medida que a calcificação torna a válvula mais rígida (23).

O primeiro diagnóstico pode também ser feito após uma endocardite infecciosa num doente sem factores de risco aparentes (16).

A dilatação aórtica tem como possíveis sintomas dor precordial, dorsalgia, rouquidão se houver compressão do nervo laríngeo recorrente; se as vias aéreas principais forem comprimidas, pode ocorrer dispneia, estridor e infecções respiratórias recorrentes. A primeira manifestação da dilatação aórtica que progride silenciosamente é a dissecação ou ruptura de aneurisma (13).

As complicações que podem ocorrer são geralmente assintomáticas, o que explica a importância de um diagnóstico precoce e de uma vigilância adequada, mas que é difícil na fase de doença subclínica.

Quando é feito o diagnóstico inicial de bicuspidia valvular aórtica, o doente deve ser submetido a uma avaliação morfológica rigorosa da válvula, raiz aórtica, aorta ascendente, e ainda das funções valvular e ventricular – com o auxílio do ecodoppler cardíaco – de forma a tentar estabelecer o prognóstico e o melhor tempo de intervenção (31, 32). O estudo deve ser feito através de uma ecocardiografia transtorácica ou transesofágica isolada ou em associação com outra técnica imagiológica como a ressonância magnética.

Na ecocardiografia, a abertura da válvula durante a sístole cria uma imagem oval típica, sendo ainda visível um abaulamento devido ao prolapso dos folhetos. Durante a diástole a rafe contida no folheto maior pode simular uma válvula tricúspide. Devido à alteração hemodinâmica, é frequente encontrar hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (23, 31). Apesar de ser primeira linha no diagnóstico desta doença, em 25% dos casos a imagem obtida não é suficiente devido à extensa calcificação valvular (16).

A ressonância magnética, além de grande acuidade morfológica, permite analisar em pormenor o fluxo transvalvular, calculando-se por exemplo o volume regurgitante e gradiente estenótico (31). Deve ser ainda preferida quando a ecocardiografia não permite obter resultados fiáveis, como em doentes com grande índice de massa corporal.

## Abordagem Terapêutica

De acordo com o desenvolvido anteriormente, compreende-se que a bicuspidia aórtica é uma patologia com sérias implicações clínicas, cujo tratamento passa frequentemente pela substituição valvular e/ou da aorta, tanto profilaticamente como em caso de uma emergência. Apesar da necessidade, existe ainda uma grande falta de consenso quanto à melhor abordagem e ao seu *timing*, com indicações cirúrgicas a ser ainda debatidas com base em *guidelines* clínicas e opiniões de cirurgiões experientes.

Quando há disfunção valvular grave ou disfunção ventricular, ou ainda quando o paciente está sintomático, está indicada a substituição da válvula aórtica (31).

Segundo as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia e da *American College of Cardiology*, em caso de bicuspidia valvular aórtica, recomenda-se cirurgia profilática da aorta ascendente quando:

- O diâmetro da aorta ascendente ou raiz é superior a 55 mm;
- O diâmetro é superior a 50 mm se existem outros factores de risco como história familiar de dissecção, ou se o ritmo de crescimento excede os 5 mm/ano;
- O diâmetro é superior a 45 mm e já se está a planear cirurgia de substituição valvular por estenose ou insuficiência – há um risco elevado da dilatação ser motivo de uma reintervenção anos mais tarde, com maior risco inerente à própria intervenção.

Estas recomendações têm em conta as definições gerais para os diâmetros da aorta – existe dilatação se este é superior a 40 mm e aneurisma se é superior a 50 mm. Porém, é sabido que o tamanho basal da aorta não é o mesmo para todos os indivíduos, variando com a sua idade (factor independente), sexo, altura e área de superfície corporal, pelo que o risco de dissecção considerando apenas o diâmetro da aorta não será transversal a todos (24). Seria vantajosa a criação de um algoritmo que normalize estas variáveis, para que o cálculo do risco seja mais próximo do real e se possam elaborar recomendações mais específicas acerca da abordagem ao doente. Por outro lado, mesmo um diâmetro aórtico dentro do intervalo normal não impede a ocorrência de um evento adverso na bicuspidia.

Podem usar-se várias técnicas para a cirurgia da dilatação aórtica, dependendo da localização da dilatação ou aneurisma, do próprio doente e da experiência do cirurgião.

A cirurgia de Bentall é aquela a que se recorre mais frequentemente, especialmente em doentes com diâmetro aórtico superior a 45 mm e disfunção valvular grave. Esta técnica consiste na substituição da válvula aórtica, raiz e aorta ascendente com reimplantação das óstias coronárias. Os resultados obtidos a longo-termo são óptimos (5, 6, 16).

A reconstrução valvular – anuloplastia, ressecção da rafe fundida ou de um segmento prolapsado de um folheto, ou reconstrução valvular com pericárdio – e a cirurgia de Ross – autoenxerto pulmonar – evitam a anticoagulação e complicações relacionadas com o uso de válvulas protésicas, pelo que podem ser consideradas em doentes adolescentes ou mulheres que pretendam engravidar (16). Os estudos conduzidos de forma a avaliar estas técnicas quanto à sua durabilidade apresentam resultados promissores a curto-prazo, mas faltam estudos que demonstrem os mesmos resultados a médio e longo-termo (7).

Em casos seleccionados, como doentes jovens com dilatação da aorta tubular mas sem disfunção da válvula, calcificação, prolapso ou anuloectasia, pode pensar-se em substituir essa porção da aorta sem intervencionar a válvula – cirurgias de David e Yacoub. Estas técnicas não são muito utilizadas pela elevada probabilidade de calcificação da válvula mais tarde, com necessidade de reintervenção (16). Alguns autores sugerem que a substituição da porção ascendente da aorta pode evitar a intervenção na raiz, já que esta é menos afectada na bicuspidia, e assim evitar as complicações associadas – se necessário, substituir-se-ia apenas a válvula aórtica no segundo tempo cirúrgico (33).

Dado o envolvimento pouco frequente do arco aórtico, alguns autores defendem a substituição da sua porção inferior – afectada pela bicuspidia – apenas em casos particulares (6).

A primeira linha de tratamento na população pediátrica é a valvuloplastia aórtica por balão com substituição valvular na idade adulta, já que o tamanho da válvula (e prótese) é afectado pelo crescimento, além de que nesta idade ainda não costuma existir calcificação. Esta intervenção pode ser também usada em jovens assintomáticos praticantes de desporto de alta competição, mulheres jovens que



pretendem engravidar, como uma ponte em doentes instáveis antes da substituição valvular ou em idosos com contraindicação para cirurgia (16, 23).

A bicuspidia aórtica tem sido em geral considerada uma contraindicação para a TAVI<sup>3</sup>, normalmente utilizada em doentes de elevado risco cirúrgico com válvulas tricúspides. Vários são os motivos, desde instabilidade da prótese, possível regurgitação paravalvular residual, e factores individuais como extensão da calcificação valvular, protusão dos folhetos, anuloectasia e dilatação da raiz aórtica. As válvulas protésicas hoje disponíveis para colocação por catéter não se adaptam à forma elíptica de uma válvula aórtica bicúspide, o que poderá resultar em deslocação da prótese ou mau funcionamento. Para contornar estes obstáculos, a indústria desenvolveu recentemente um sistema de válvula com *stent* expansível que se distende através de balão, de forma a adaptar-se à anatomia do doente, e cujos resultados a curto-prazo são promissores do ponto de vista hemodinâmico e clínico (7, 16). Alguns autores defendem que a TAVI é segura e eficaz em doentes idosos seleccionados que tenham um baixo risco cirúrgico (34).

Apesar da falta de consenso, existe a concordância de que a reparação aórtica no mesmo tempo cirúrgico da substituição valvular é benéfica, mesmo que a aorta esteja apenas moderadamente dilatada. Ao contrário de doentes com válvulas tricúspides, a substituição de uma válvula bicúspide não impede a ocorrência de complicações aórticas tardias (35), já que é um factor de risco independente, justificando uma eventual nova intervenção e elevada mortalidade associada. Assim, se não for feita uma intervenção sobre a aorta, deve suturar-se o pericárdio de forma a promover uma reoperação segura (6).

Contudo, estudos recentes têm verificado que a ocorrência de dissecção ou ruptura aneurismática da aorta após cirurgia de substituição valvular isolada em doentes com bicuspidia aórtica é baixa, além de existir um risco menor de complicações aórticas no geral. A reoperação à raiz aórtica com diâmetro 40-50 mm aquando a substituição valvular é raramente necessária após um *follow-up* de 10 anos, sendo a dissecção muito rara (7, 36) – nestes casos, sugere-se que há um maior risco de dissecção após cirurgia valvular na insuficiência aórtica relativamente à estenose (37).

---

<sup>3</sup>Transcatheter aortic valve implantation

Tem-se assim reconhecido uma mudança de paradigma, em que a substituição profilática de aortas ligeiramente dilatadas pode não ser a abordagem mais adequada em todos os casos (7, 15, 38). À partida, qualquer cirurgia tem riscos inerentes, e a decisão deve ter em conta factores individuais do doente, como a sua idade, estado geral e comorbilidades, e mesmo o nível de especialidade do cirurgião. A cirurgia aórtica tem um risco de 2-5% de mortalidade pós-operatória e pode conduzir a elevada morbilidade (39). Faz-se portanto um caso para tomada de decisão centrada no doente.

A eficácia do tratamento médico na bicuspidia aórtica é, como outros assuntos relacionados com esta patologia, controversa.

Deve ser feita uma terapêutica anti-hipertensiva com beta-bloqueantes, iECAs<sup>4</sup> e ARA II<sup>5</sup> aos doentes com indicação cirúrgica ou *borderline*, de forma a minimizar o efeito da pressão sistólica sobre a parede aórtica (5). Contudo, não existem estudos que demonstrem a sua eficácia em doentes com bicuspidia aórtica e dilatação da aorta ascendente ou raiz (13, 15).

Teoricamente, fármacos ARA II – como o losartan – terão um efeito protector relativamente aos iECAs, já que bloqueiam selectivamente os receptores tipo 1 responsáveis por um aumento da MMP2, MMP9 e apoptose. Os receptores tipo 2 têm um efeito contrário, pelo que a sua inactivação indirecta pelos iECAs é contraproducente (1).

É fundamental o tratamento dos factores de risco cardiovasculares, como a hipercolesterolemia. As estatinas, além de diminuírem os níveis séricos de lípidos, têm efeitos anti-inflamatórios. Apesar de influenciarem positivamente a taxa de dilatação anual de aneurismas da aorta abdominal e diminuírem a sua mortalidade, tal não acontece com a aorta torácica de doentes com bicuspidia (1, 15, 40).

## **Vigilância**

Todos os doentes com bicuspidia aórtica devem ser vigiados ao longo da sua vida, independentemente da sintomatologia, complicações e intervenções já realizadas. O *follow-up* deve insidir sobre a função e morfologia valvular e do ventrículo esquerdo,

---

<sup>4</sup>Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

<sup>5</sup>Antagonistas dos receptores de angiotensina II

dimensão das cavidades cardíacas, e diâmetros do anel valvular, seios de valsalva, junção sinotubular e aorta ascendente (16).

Já que são técnicas imagiológicas com uma boa correlação, utiliza-se a ecocardiografia como *gold standard* e a ressonância magnética – ou tomografia computadorizada se esta não estiver disponível – caso a imagem obtida não seja satisfatória (13, 32). Se a aorta não estiver dilatada e o doente estiver assintomático, a vigilância pode ser feita a cada dois anos. Se a aorta estiver dilatada, o estudo deve ser anual ou ainda com menor intervalo, dependendo da taxa de dilatação e da presença de outros factores de risco (16).

Caso a aorta tenha um diâmetro superior a 45 mm após medição ecocardiográfica ou o seu ritmo de dilatação seja maior que 3 mm/ano, deve ser feito um estudo utilizando ressonância (13, 32).

Sabendo-se que a bicuspidia aórtica tem uma forma familiar, deve seriamente equacionar-se o rastreio aos descendentes e familiares em primeiro grau dos doentes (13, 31) – alguns autores defendem que se deve rastrear também familiares em segundo grau. Contudo, não existem dados fiáveis quanto à eficácia e custo-eficácia de um programa de rastreio (13).

## **Prognóstico**

A história natural da doença não é completamente conhecida, já que os doentes são submetidos a cirurgia aórtica profilática, evitando-se assim as complicações mais dramáticas que condicionam uma grande taxa de mortalidade. Ou seja, não conseguimos distinguir os doentes que beneficiaram da cirurgia profilática daqueles que, embora tenham sido submetidos a intervenção, nunca teriam sofrido dissecação ou ruptura de aneurisma aórtico. Assim, também se desconhece o risco exacto destas complicações (41).

O prognóstico depende em grande parte da presença de factores de risco para dissecação aórtica e ruptura de aneurisma. Como factores de risco cardiovasculares gerais tem-se hipertensão arterial, tabagismo, sexo masculino e idade superior a 40 anos. Outros factores são um diâmetro da aorta maior que 45 mm, antecedentes familiares de dissecação aórtica, associação com coartação aórtica, ritmo de crescimento do diâmetro superior a 5 mm/ano e presença de valvulopatia no momento

do diagnóstico, especialmente se estenose aórtica (24). Como já foi abordado, a morfologia da válvula bicúspide terá influência no prognóstico, mas é necessária mais investigação para concretizar os resultados dos vários estudos.

Ao contrário da estenose, a regurgitação aórtica no contexto de bicuspidia deve-se, em 40-60% dos casos, a endocardite bacteriana, ao passo que 30% dos doentes com bicuspidia desenvolverão endocardite ao longo da sua vida (6).

O risco de dissecção aórtica ou ruptura aneurismática aumenta com o diâmetro da aorta, aumentando exponencialmente se o diâmetro for igual ou superior a 60 mm. Porém, esta ocorre em cerca de um terço dos doentes com um diâmetro aórtico considerado normal (42).

Quando a doença é tratada e vigiada segundo as *guidelines*, o prognóstico é favorável e equivale aquele da população geral com a mesma idade (13, 43). A doença aórtica fica virtualmente curada após substituição da válvula aórtica e aorta proximal, já que o envolvimento da aorta torácica e abdominal é extremamente raro nestes doentes.

## **Conclusão**

Apesar de ser uma doença acerca da qual foi publicada uma quantidade extensa de bibliografia, por cada resposta obtida nascem mais novas perguntas e o desconhecimento ainda é importante.

A etiologia da bicuspidiaaórtica ainda não está clara, e o aprofundamento dos dados que se têm hoje associados a estudos acerca da sua origem genética e embriológica são úteis. Ao percebermos se estes mecanismos influenciam o desenvolvimento de calcificação e dilatação aórticas, podem-se revelar alvos terapêuticos ou de monitorização da evolução da patologia.

Dependendo do fenótipo e gravidade da doença, das comorbilidades e de factores individuais do doente, o cirurgião pode optar por diferentes intervenções cirúrgicas, sendo a cirurgia de Bentall a mais frequente. Contudo, outras técnicas, nomeadamente reconstrução valvular e procedimentos de Ross, David e Yacoub, podem ser de maior benefício para subgrupos seleccionados de doentes – como jovens, mulheres que pretendem engravidar, atletas de alta competição – faltando estudos quanto aos seus resultados a longo-termo e influência na mortalidade. A TAVI, por enquanto contraindicada na bicuspidia aórtica, poderá ter um papel mais proeminente no futuro,

devendo desenvolver-se válvulas adaptáveis à anatomia das válvulas bicúspides, e estudados os *outcomes* nestes doentes.

Também deve ser dada atenção à prevenção. Como foi referido, o estudo fisiopatológico pode revelar alvos terapêuticos moleculares; alguns destes alvos poderão evitar ou atrasar a progressão da doença após o diagnóstico. Desta forma a cirurgia seria potencialmente deferida pelo que o doente não seria sujeito tão precocemente às suas complicações, obtendo mais anos de vida com qualidade e sem a morbilidade inerente à mesma.

É fundamental estudar o tempo ideal de realização da cirurgia, assim como o benefício de cirurgia sobre a aorta sempre que um doente é intervencionado para substituição valvular. Para tal, é ainda necessário determinar com precisão os factores de risco para dissecação aórtica de forma a determinar o diâmetro ideal da aorta a que o doente deve ser operado.

## **Agradecimentos**

Quero agradecer em primeiro lugar ao meu orientador, o Dr. Mário Mendes, pelo entusiasmo que demonstrou desde que me propus trabalhar este tema e pela constante dedicação e empenho em ensinar. Agradeço também a toda a equipa do serviço de Cirurgia Cardiorrástica do Hospital de Santa Maria, que sempre me recebeu de braços abertos. Por fim, um muito obrigado à minha família e amigos pela motivação, curiosidade e paciência.

## **Bibliografia**

1. Abdulkareem N., Smelt J., and Jahangiri M. (2013) Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 17: 554-559.
2. Larson E. W., Edwards W. D. (1984) Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *American Journal of Cardiology* 53: 849-855.
3. Nistri S., Basso C., Marzari C., Mormino P., Thiene G. (2005) Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *American Journal of Cardiology* 96(5): 718-721.
4. Siu S. C., and Silversides C. K. (2010) Bicuspid aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology* 55:2789-2800.
5. Etz C. D., Misfeld M., Borger M. A., Luehr M., Strottdrees E., and Mohr F. (2012) Current indications for surgical repair in patients with bicuspid aortic valve and ascending aortic ectasia. *Cardiology Research and Practice*, Article ID 313879.
6. Valletly M. P., Semsarian C., and Bannon P. (2008) Management of the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve disease. *Heart, Lung and Circulation* 17: 357-363.
7. Furukawa H., and Tanemoto K. (2015) Current topics on bicuspid aortic valve: clinical aspects and surgical management. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 21: 314-321.

8. Padang R., Bannon P. G., Jeremy R., Richmond D., Semsarian C., Vally M., Wilson M., and Yan T. (2012) The genetic and molecular basis of bicuspid aortic valve associated thoracic aortopathy: a link to phenotypic heterogeneity. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2(1): 83-91.
9. Laforest B., and Nemer M. (2012) Genetic insights into bicuspid aortic valve formation. *Cardiology Research and Practice* 2012, Article ID 180297
10. Prakash S., Bossé Y., Muehlschlegel J., et al. (2014) A roadmap to investigate the genetic basis of bicuspid aortic valve and its complications. *Journal of the American College of Cardiology* 64(8): 832-839.
11. Collins M. J., Butany J., Borger M. A., Strauss B. H., and David T. E. (2008) Implications of a congenitally abnormal valve: a study of 1025 consecutively excised aortic valves. *Journal of Clinical Pathology* 61(4): 530-536.
12. Braverman A. C., Guven H., Beardslee M. A., Maken M., Kates A. M., and Moon M. R. (2005) The bicuspid aortic valve. *Current Problems in Cardiology* 30(9): 470-522.
13. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., et al. (2014) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *European Heart Journal* 35: 2912-2914.
14. Guo D. C., Papke C. L., Tran-Fadulu V., et al. (2009) Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *The American Journal of Human Genetics* 84: 617-627.
15. Broberg C. S., and Therrian J. (2015) Understanding and treating aortopathy in bicuspid aortic valve. *Trends in Cardiovascular Medicine* 25: 445-451.
16. Tokmaji G., Bouma B. J., Koolbergen D. R., de Mol B. (2013) Bicuspid aortic valve, calcific aortic valve disease. Dr. Elena Aikawa (Ed.), InTech.
17. Selke, et al. (2004) Sabiston & Spencer Surgery of the Chest. Volume 1. 8th Edition. Saunders Elsevier; 1026.
18. Sievers H. H., and Schmidtke C. (2007) A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 133(5): 1226-1233.
19. Russo C. F., Cannata A., Lanfranconi M., Vitali E., Garatti A., and Bonacina E. (2008) Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 136(4): 937-942.
20. Kim Y. G., Sun B. J., Park G. M., Han S., Kim D. H., Song J. M., Kang D. H., and Song J. K. (2012) Aortopathy and bicuspid aortic valve: haemodynamic burden is main contributor to aortic dilatation. *Heart* 98: 1822-1827.
21. Della Corte A., Bancone C., Quarto C., D'Alletto G., Covino F. E., Scardone M., Caianiello G., Cotrufo M. (2007) Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 31: 397-404.
22. Song J. K. (2015) Bicuspid aortic valve: unresolved issues and role of imaging specialists. *Journal of Cardiovascular Ultrasound* 23(1): 1-7.
23. Fanci, et al. (2015) Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition. The McGraw-Hill Companies; 1524-1525, 1529-1534.
24. Adamo L., and Braverman A. (2015) Surgical threshold for bicuspid aortic valve aneurysm: a case for individual decision-making. *Heart* 101: 1361-1367.
25. Fedak P. W., de Sa M. P., Verma S., et al. (2003) Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 126: 797-806.
26. Kutty S., Kaul S., Danford C. J., et al. (2010) Main pulmonary artery dilation in association with congenital bicuspid aortic valve in the absence of pulmonary valve abnormality. *Heart* 96: 1756-176.
27. Roberts W. C., Vowels T. J., Ko J. M., et al. (2011) Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in adults having aortic valve replacement for aortic stenosis versus for pure aortic regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm. *Circulation* 123(8): 896-903.
28. Ikonidis J. S., Ruddy J. M., Benton S. M., et al. (2012) Aortic dilatation with bicuspid aortic valves: cuspal fusion correlates to matrix metalloproteinases and inhibitors. *Annals of Thoracic Surgery* 93(2): 457-463.
29. Wagsater D., Paloschi V., Hanemaaijer R. (2013) Impaired collagen biosynthesis and cross-linking in aorta of patients with bicuspid aortic valve. *Journal of the American Heart Association* 2: 1-11.
30. Freyberg M. A., Kaiser D., Graf R., Buttenbender J., and Friedl P. (2001) Proatherogenic flow conditions initiate endothelial apoptosis via thrombospondin-1 and the integrin-associated protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 286(1): 141-149.

31. Abbara, et al. (2004) Diagnostic Imaging. Cardiovascular. 2nd Edition. Aminsypublishing; 4-20 – 4-23.
32. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O., et al. (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. *Circulation* 129: 2454-2455.
33. Svensson L. G., Kim K. H., Lytle B. W., and Cosgrove D. M. (2003) Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 126(3):892–893.
34. Phan K., Wong S., Phan S., Ha H., Qian P., and Yan T. (2015) Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with bicuspid aortic valve stenosis – systematic review and meta-analysis. *Heart, Lung and Circulation* 24: 649-659.
35. Davies R. R., Kaple R. K., Mandapoti D., et al. (2007) Natural history of ascending aortic aneurysm in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Annals of Thoracic Surgery* 83: 1338-1344.
36. Uretsky S., and Gillam L. D. (2014) Nature versus nurture in bicuspid aortic valve aortopathy: more evidence that altered hemodynamics may play a role. *Circulation* 129: 622-624.
37. Girdauskas E., Rouman M., Disha K., Espinoza A., Misfeld M., Borger M., and Kuntze T. (2015) Aortic dissection after previous aortic valve replacement for bicuspid aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology* 66(12): 1409-1411.
38. Girdauskas E., Disha K., Raisin H. H., et al. (2012) Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 42: 832-837.
39. Borger M. A., Preston M., Ivanov J., Fedak p., Divierwala P., Amrstrong S., et al. (2004) Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease?. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 128: 677-683.
40. Regeer M. V., van Rosendaal P. J., Kamperidis V., et al. (2015) Effect of statin on aortic root growth rate in patients with bicuspid aortic valve anatomy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. DOI 10.1007/s10554-015-0749-0.
41. Sundt T. M. (2015) Aortic replacement in the setting of bicuspid aortic valve: how big? How much?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 149(2): 6-9.
42. Neri E., Barabesi L., Buklas D., Vricella L. A., Benvenuti A., Tucci E., and Sassi C., Massetti M. (2005) Limited role of aortic size in the genesis of acute type A aortic dissection. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 28(6): 857–863.
43. Michelena H. I., Khanna A. D., Mahoney D., et al. (2011) Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *Journal of the American Medical Association* 306: 1104-1112.